

ESSAI SUR LE TRAITEMENT DES ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX

PAR
CERTAINES MÉTHODES D'ORGANOTHÉRAPIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 3 décembre 1934
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

M. Edmond-Fleury-Joseph BERNARD

né à Loos-lez-Lille, le 9 Juillet 1910

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM. PERRIN, professeur	<i>Président</i>
		RICHON, professeur	{ <i>Juges</i>
		DROUET, agrégé	
		CHALNOT, agrégé	

BESANÇON

IMPRIMERIE JACQUES ET DEMONTROND

1934

ESSAI SUR LE TRAITEMENT DES ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX

PAR
CERTAINES MÉTHODES D'ORGANOTHÉRAPIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 3 décembre 1934

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

M. Edmond-Fleury-Joseph BERNARD

né à Loos-lez-Lille, le 9 Juillet 1910

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM. PERRIN, professeur	<i>Président</i>
		RICHON, professeur	{ <i>Juges</i>
		DROUET, agrégé	
		CHALNOT, agrégé	

BESANÇON

IMPRIMERIE JACQUES ET DEMONTROND

—
1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Doyen : M. L. Spillmann, O. ✱, I. Q.

Professeurs honoraires : MM. Nicolas, ✱, I. Q.

Weiss, O. ✱, I. Q. ; Bouin, O. ✱, I. Q. ;

Ancel, ✱, I. Q. ; Garnier, ✱, I. Q. ; Macé, ✱, I. Q. ; P. Parisot, O. ✱, I. Q.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. Hoche, O. ✱, I. Q.
Clinique médicale	M. G. Etienne, O. ✱, I. Q.
Physique	M. Dufour, ✱, I. Q.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées ..	M. L. Spillmann, O. ✱, I. Q.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie ...	M. Frœlich, ✱, I. Q.
Physiologie	M. M. Lambert, ✱, I. Q.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. Fruminsholz, O. ✱, I. Q.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. Jacques, ✱, I. Q.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. André, ✱, I. Q.
Histologie	M. R. Collin, ✱, I. Q.
Anatomie descriptive	M. M. Lucien, ✱, I. Q.
Clinique chirurgicale	M. G. Michel, ✱, I. Q.
Clinique médicale	M. L. Richon, ✱, I. Q.
Chimie médicale	M. H. Robert, ✱, I. Q.
Thérapeutique	M. M. Perrin, ✱, I. Q.
Hygiène et médecine préventive	M. J. Parisot, C. ✱, I. Q.
Clinique chirurgicale	M. Hamant, ✱, I. Q.
Clinique ophtalmologique	M. P. Jeandelize, ✱, I. Q.
Hydrologie	M. Santenoise, ✱, A. Q. ✱
Clinique des maladies des enfants	M. L. Caussade, ✱, I. Q.
Bactériologie	M. de Lavergne, ✱, I. Q.
Histoire naturelle et parasitologie	M. G. Thiry, ✱, I. Q.

Chargés de cours complémentaires .

Pharmacologie	M. M. Perrin, ✱, I. Q, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	M. J. Simonin, A. Q, agrégé.
Pathologie générale	M. Simonin, A. Q, agrégé.
Clinique gynécologique	M. A. Binet, ✱, I. Q, agrégé libre.
Pathologie externe	M. Guillemin, A. Q, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	M. de Lavergne, ✱, I. Q, professeur.
Propédeutique dermatologique	M. Watrin, ✱, I. Q, agrégé libre.
Médecine opératoire	M. M. Barthélemy, ✱, I. Q, agrégé. libre.
Electrothérapie et radiologie	M. G. Lamy, ✱, I. Q, agrégé.
Accouchements (Cours théorique)	M. Job, ✱, I. Q, agrégé libre.
Obstétrique	M. Vermelin, ✱, A. Q, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. Drouet, A. Q, agrégé.
Anatomie et Médecine hénérale	M. Mutel, ✱, I. Q, agrégé.
Pathologie interne	M. Abel, ✱, A. Q, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. Hamel, ✱, docteur.
Education physique (1)	M. L. Merklen, A. Q, agrégé.
Physiologie du travail	M. L. Merklen, A. Q, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. Michon, docteur.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. Aubriot, docteur.

Agrégés en exercice

MM. Mercklen, A. Q.	MM. Pourcines.	MM. Guillemin, A. Q.
Florentin.	Melnotte, O. ✱.	Abel, ✱, A. Q.
Bodart.	Lamy, ✱, I. Q.	Drouet, A. Q.
Chalnot.	Mutel, ✱, I. Q.	Simonin, A. Q.
Wolff.	Vermelin, ✱, A. Q.	

Agrégés libres .

MM. G. Gross, ✱, I. Q. ; S. Rémy, I. Q. ; Busquet, I. Q. ; L. Job, ✱, I. Q. ;
M. Fairisse, I. Q. ; Binet, ✱, I. Q. ; Barthélemy, ✱, I. Q. ; Watrin, ✱, I. Q. ;
M. R. Tribolet, I. Q, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



EN SOUVENIR DE MON PERE

mort pour la France.

A MA MERE,

en témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME,

comme gage de mon très grand amour.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.

A M. LE D^r A. BERNARD,
Assistant de Clinique médicale
à la Faculté Libre de Lille.

*nous lui devons le sujet de cette thèse et lui exprimons
notre gratitude pour son enseignement et ses précieux conseils.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE LIBRE DE LILLE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE, M. LE PROFESSEUR PERRIN
*qu'il veuille bien agréer l'expression de ma vive reconnaissance
pour le grand honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence
de cette thèse.*

AUX MEMBRES DE MON JURY :

M. LE PROFESSEUR RICHON

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DROUET,

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHALNOT.

CHAPITRE I

HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

Depuis 1830, date à laquelle Cruveilhier isola l'ulcus gastrique, il n'est guère d'affection ou de syndrome qui ait donné lieu à plus de controverses et de discussions, de théories et d'hypothèses, de recherches et d'expérimentations.

Sans doute pourrait-on croire qu'après tant de travaux effectués dans tant d'hôpitaux et de laboratoires, dans autant de pays, cette question de l'ulcère digestif est totalement élucidée. Il n'en est malheureusement rien et il suffit de considérer toutes les hypothèses pathogéniques émises, toutes les méthodes thérapeutiques préconisées, pour être convaincu de l'obscurité dans laquelle reste encore plongé ce chapitre important de la pathologie digestive.

On peut diviser en trois classes les hypothèses émises pour expliquer la genèse de l'ulcus.

Dans une première catégorie nous ferons rentrer toutes celles qui incriminent une lésion ou un trouble local antérieur non infectieux.

Dans la seconde nous rangerons celles qui voient dans l'ulcère la manifestation d'un état infectieux, ou qui accusent tel ou tel micro-organisme d'être la cause déterminante de la lésion.

Enfin, dans la troisième catégorie, nous engloberons les théories qui voient dans l'ulcus la manifestation d'un trouble général — soit carence, ou mauvais fonctionnement du métabolisme d'une substance nécessaire — soit dysfonctionnement endocrinien ou nerveux.

A) *Origine par trouble local.* — Cruveilhier le premier, lorsqu'il y a plus d'un siècle, isola et décrivit l'ulcère gastrique lui attribua comme cause la gastrite interstitielle ; cette dernière, donnant naissance à une petite zone de nécrobiose, favoriserait l'antodigestion par le suc gastrique.

Ultérieurement, cette théorie fut reprise par Galliard.

D'autres auteurs ont attribué à l'ulcus une origine traumatique, et quelques cas ont été constatés, mais qui ne permettent pas d'affirmer s'il y a simple coïncidence ou rapport de cause à effet.

Soupault admettait que l'ulcère était produit par l'action de l'hyperchlorydrie sur une muqueuse gastrique dont la vitalité était affaiblie ; cette déficience pouvait être la conséquence de processus divers, mais se ramenant tous à un obstacle vasculaire — ou bien spasme d'origine vagotonique — ou bien embolie ou thrombose.

Plus récemment, les expériences retentissantes de Mann et Williamson sont venues sembler-il confirmer d'une façon indubitable la croyance de ceux qui voyaient dans l'hyperchlorydrie un élément pathogénétique indispensable. En dérivant, les sécrétions digestives qui viennent du duodénum ou s'y déversent, dans la partie terminale du grêle ils obtenaient à coup sûr des ulcérations analogues à l'ulcère digestif humain ; ils expliquaient ce fait en disant que la dérivation prive l'estomac

du reflux duodénal décrit par Boldyreff, et de ce fait soustrait la muqueuse gastrique à la protection que lui fournissait la régurgitation bilio-pancréatico-duodénale alcaline.

De nombreux auteurs reprenant ces expériences réussirent de même et la plupart attribuèrent les ulcères produits, également à la privation de l'enduit alcalin protecteur.

B) *Origine infectieuse.* — L'origine infectieuse de la maladie de Cruveilhier a été admise depuis déjà fort longtemps. Dès 1874 Bottcher la soutient et en 1888 Mathieu soulignait l'importance éventuelle de la pénétration microbienne à travers la surface dénudée de la muqueuse gastrique.

A la fin du siècle dernier Gandy, Letulle, Widal, Meslay, Griffon admettaient l'infection par voie sanguine ; Letulle, en particulier, voyait dans l'ulcère rond, une manifestation analogue aux ulcérations gastriques qui se produisent au cours des maladies infectieuses.

Virchow attribuait l'ulcus gastrique à l'oblitération par thromboses ou embolies des artérioles gastriques.

Hauser et Payer soutinrent une théorie analogue.

En 1905, Dieulafoy attira l'attention sur l'importance des lymphangites septiques d'origine appendiculaire. Ultérieurement La Roque, Malmert, Dietrich et Payer firent de même. Plus près de nous, en 1923, Braithwaite et Dubard insistèrent sur le rôle joué par l'appendicite dans la genèse des ulcères.

Rassle, Wilkis et Enriquez incriminent la vésicule biliaire.

D'autres auteurs voient dans les salpingites une pos-

sible et importante étiologie. François Moutier a eu, à plusieurs reprises, l'occasion de noter l'apparition d'ulcères tout à fait typiques, au cours des salpingites aiguës.

Rosenow va plus loin encore, et attribue à un seul microbe, le streptocoque, un rôle spécifique ; il est suivi par Celler et Thaleimer, Haden, Nickel et Christoffe.

Duval, J.-C. Roux, Gatellier, Girault ont trouvé, au cours de leurs recherches poursuivies à l'hôpital Vaugirard, d'une façon à peu près générale, du streptocoque dans les cultures à point de départ d'ulcères, mais ils ne lui attribuent pas un rôle spécifique.

Pour Gandy, un grand nombre d'ulcérations auraient eu une origine toxémique, et Hoiler était partisan de l'origine névritique.

Depuis quelques années il semble acquis qu'on peut attribuer à la syphilis l'étiologie de quelques ulcères : des altérations vasculaires, des oblitérations provoquent la nécrose de la muqueuse gastrique : on a donné à cette affection le nom d'ulcère syphilitico-peptique.

C) *Origine par trouble général.* — Il y a très longtemps déjà que certains auteurs voyaient dans l'ulcère digestif la manifestation d'un trouble général.

Luton admettait que la chlorose était une cause importante d'ulcus.

Depuis toujours les écarts de régime, la mauvaise hygiène alimentaire, l'alcoolisme, la privation de nourriture ont été considérés comme des causes prédisposantes.

On ne peut écarter non plus les influences spéciales du fait du système nerveux central : en fait, dans les maladies cérébrales, on rencontre avec une certaine fréquence les ulcères gastro-duodénaux.

D'autres, et Loeper en particulier, ont soutenu que l'individu quel qu'il soit, est porteur d'un état ulcéreux actif ou dormant : un facteur quelconque pourra agir comme cause déclanchante ; chez certains ce sera tel élément, chez d'autres, tel autre.

Une autre explication — et des plus admises — de l'étiopathologie des ulcères gastro-duodénaux est la tendance à l'acidité sanguine.

Depuis quelques années, avec l'accroissement de nos connaissances dans le domaine de l'endocrinologie, certains auteurs ont attribué comme cause à l'ulcus un trouble endocrinien : un déséquilibre du système neuro-végétatif s'en suivrait, d'après certains, provoquant des contractions vasculaires des spasmes ou un état irritatif local, ou une diminution de la résistivité cellulaire, d'après d'autres.

Palier voit dans l'ulcus la conséquence d'une lithiase calcique de la muqueuse gastrique ; l'acide chlorydrique attaquerait ces formations calculeuses et entraînerait en même temps une altération des cellules de la muqueuse. Ces troubles seraient dus à un métabolisme calcique perturbé, lui-même sous la dépendance d'un dysfonctionnement parathyroïdien.

Drouet et Simonin font jouer un rôle à la post-hypophyse dans l'élimination tissulaire du chlore, et attribuent à un trouble de cet organe une hyperchlorydrie génératrice d'ulcère.

Tout récemment Weiss et Aron reprenant les expériences de Mann et Williamson, obtinrent comme ces précédents auteurs des ulcérations, après dérivation des sucs bilio-pancréatico-duodénaux ; mais ils donnèrent à

ces faits une interprétation différente. Le reflux de Boldyreff ne joue aucun rôle, disent-ils, dans la genèse des ulcus gastriques, du moins dans celle des ulcus expérimentaux ; ce qui compte c'est le manque de sucs digestifs nécessaires pour la digestion des protides ; ces sucs étant dérivés dans l'intestin terminal, les protéines ne peuvent être dégradées en éléments assimilables — en acides aminés, et c'est cette carence en acides aminés qui provoque l'apparition des ulcères gastro-duodénaux.

Aron, dans sa thèse, s'est longuement étendu sur les nombreuses expériences qui ont motivé l'élaboration de cette théorie.

CHAPITRE II

THERAPEUTIQUE PAR EXTRAITS D'ORGANES

Le simple et rapide exposé, que nous venons de faire dans le chapitre précédent, des principales hypothèses et théories émises pour expliquer la pathogénie de l'ulcère suffit à montrer combien on est loin encore de s'accorder.

La même diversité se rencontre dans le domaine de la thérapeutique.

Certains, fidèles à la thérapeutique classique et admettant que l'ulcère se produit par suite du manque de protection ou de résistivité de la muqueuse gastrique contre l'action du suc gastrique, ordonnent à leurs ulcéreux des saturants et des produits qui, ou bien revêtiront la muqueuse, la panseront, la distrairont aux attaques d'un suc érodant, ou bien diminueront la secretion de ce suc.

D'autres qui croient à l'origine infectieuse de l'ulcère rechercheront le foyer d'où essaient les microbes ou bien emploieront la vaccinothérapie, la sérothérapie, des bactéricides, ou tenteront des méthodes de choc comme la protéinothérapie, l'autohémothérapie.

D'autres encore, qui voient dans l'ulcus la manifestation d'un trouble général, rechercheront de par l'or-

ganisme quelle est la fonction déficiente et s'efforceront d'y remédier.

Presque tous, d'ailleurs, qu'ils soutiennent la théorie infectieuse ou qu'ils soient partisans de l'origine par trouble général, continuent tout en tentant des moyens thérapeutiques nouveaux, à faire bénéficier leurs malades de l'appoint certain et éprouvé de la thérapeutique classique et de la diététique.

Un très grand nombre de méthodes depuis ces dix dernières années surtout, ont été préconisées ; nous ne nous occuperons dans cet ouvrage que de celles qui recherchent la guérison de l'ulcère par le redressement et la normalisation d'une insuffisance ou d'un dysfonctionnement organiques.

Nous pouvons englober toutes ces méthodes sous le nom générique d'organothérapie. Nous passerons en revue les transfusions sanguines, les injections d'extrait parathyroïdien, d'extrait posthypophysaire, la pepsinothérapie, l'insulinothérapie ; nous nous étendrons tout particulièrement sur les injections d'extrait pancréatique désinsuliné ; elles ont été pratiquées depuis plusieurs années avec succès par l'un de nos maîtres, et nous en possédons de nombreuses observations ; nous étudierons ensuite, dernière venue parmi les méthodes de l'organothérapie, les injections d'acides aminés, et nous demanderons enfin si toutes ces méthodes si dissemblables semble-t-il par leurs moyens d'action n'ont pas un principe unique, par lequel toutes agissent d'une façon semblable et commune.

Transfusions sanguines

Katzenstein, le premier, fit connaître en 1925 les résultats qu'il avait obtenus, au moyen de transfusions sanguines importantes, chez des sujets ulcéreux et présentant des gastrorrahgies importantes.

Plehn, quelque temps plus tard, rapporta onze cas traités par transfusions. Il injecte en une seule fois 600 à 1.000 cc. de sang défibriné, qu'il s'agisse d'ulcère non compliqué ou d'ulcère en pleine hémorragie.

La transfusion, d'après ces auteurs, serait suivie d'un arrêt presque instantané des hémorragies, d'une disparition rapide des douleurs, d'une reprise de poids et d'une amélioration de l'état général.

D'après les auteurs, cette action serait due à un apport important d'antipepsine et à un léger choc protéinique, et Plehn affirme même que l'absence d'amélioration après la transfusion doit faire soupçonner l'existence d'un néoplasme et rejeter celle d'un ulcère.

Les injections d'extrait parathyroïdien

La thérapeutique des ulcères de l'estomac par l'hormone parathyroïdienne résulte de recherches et d'observations dont les premières remontent à fort longtemps déjà.

Neumann le premier, en 1861, signala la gastrotétanie ; par la suite Kusmaul, Bouveret et Devic, Udaondo ont fait sur ce sujet d'importants travaux. Falka et Kahn signalèrent également, en 1912, l'augmentation de la sécrétion et de la mobilité gastriques, chez les sujets

atteints de tétanie. Des travaux ultérieurs montrèrent les rapports qui existent entre le métabolisme du calcium, la fonction parathyroïdienne et certains troubles dont l'étiopathologie était encore inconnue.

En 1922, Grove et Vines les premiers, eurent l'idée de traiter des malades ulcéreux, par les extraits parathyroïdiens ; certains présentaient une hypocalcémie nette, d'autres n'avaient aucun trouble calcique, ils administrèrent l'extrait parathyroïdien par la bouche et douze malades furent soignés de cette façon avec de bons résultats.

Palier, aux Etats-Unis, rapporte, en 1926, des résultats tellement remarquables de traitement *per os* des ulcus gastriques par l'extrait parathyroïdien, que, pour lui, l'efficacité ou l'inefficacité du traitement a la valeur d'un véritable test diagnostique.

Alkan, en Allemagne, administra le premier l'hormone parathyroïdienne en injections : dix-huit malades soumis à ce traitement en bénéficièrent grandement.

Essenson relate également des observations favorables.

Moutier et Camus furent les premiers en France à utiliser l'hormone parathyroïdienne dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal.

En 1929 et en 1931 ils ont rapporté de nombreuses observations de malades consciencieusement et longuement suivis. Dans 44 % des cas ils obtinrent un résultat excellent et dans les autres cas de simples périodes d'amélioration.

Max Lévy et Erna Lévy, G. Durand, G. Hugonot rapportent des observations semblables avec des résultats analogues.

La technique consiste à employer soit la parathyroïdine Byla, soit l'extrait parathyroïdien Choay, soit la parathormone Lily en injection quotidienne de 1 ou 2 cc. Les séries sont de dix à quinze injections et on les renouvelle en cas de rechute. Les auteurs font souvent accompagner les injections d'ingestion de 2 grammes de chlorure de calcium par jour.

Les premières injections sont parfois suivies d'une recrudescence des symptômes douloureux ou d'une ascension thermique importante ; mais il faut continuer le traitement qui amène bientôt une amélioration, par sédation probable du vague.

Lorsque le traitement agit, les résultats sont rapides au bout de quelques injections : sédation de la douleur, cessation des vomissements, amélioration des signes radiologiques et de l'état général. A noter une baisse sensible de la tension artérielle.

L'extrait parathyroïdien ne contre-indique pas l'emploi du traitement médicamenteux.

Les auteurs insistent sur le fait que le traitement est moins actif dans les ulcus anciens.

Comment expliquer cette action sur la lésion gastrique ? Faut-il admettre avec Palier qu'un métabolisme défectueux des sels de chaux provoque une lithiase calcique de la muqueuse gastrique et que la dissolution de ces précipités par le suc gastrique acide entraîne l'altération des parois et amorce l'ulcération ? L'hormone parathyroïdienne régulariserait le métabolisme calcique et ferait fondre les concrétions.

Ou bien, avec Alkan, que l'hypocalcémie entraînerait

un déséquilibre vagosympathique ? Un état spasmophilique et une irritation de l'antré pylorique en résulteraient, faisant passer à la chronicité des érosions accidentelles de la muqueuse gastrique.

Mais les expériences d'Austin et Matthews, les recherches de Moutier et Camus viennent à l'encontre de ces hypothèses. D'après eux, en effet, l'hormone parathyroïdienne n'a aucune action sur la teneur en calcium du suc gastrique et, de plus, presque toujours, la calcémie reste normale, chez les porteurs d'ulcères gastro-duodénaux.

Moutier et Camus proposent d'ailleurs une autre explication de l'action thérapeutique de l'extrait parathyroïdien : c'est la leucopédèse qu'il provoque, qu'il faut retenir avant tout, disent-ils. Loeper avait précisément déjà insisté sur l'importance des troubles de la leucopédèse gastrique dans l'ulcère, et avait expliqué l'action bienfaisante de l'atropine par ses propriétés : antisécrétoire, antispasmodique et leucopédétique.

Dans ce cas la thérapeutique parathyroïdienne renforcerait simplement la résistance de l'organisme et des muqueuses en particulier, aux processus toxi-infectieux, mais n'aurait nullement une action spécifique.

Insulinothérapie

Feissly, le premier, en 1926, à la Société de Gastro-Entérologie, rapporte des observations de malades traités par l'insuline. Il ajoutait parfois de l'extrait de malt dont le malade n'usait qu'en cas de manifestation hypoglycémique.

En 1927 et en 1928, Goyena rapporte des cas analogues de traitement par l'insuline ; les malades étaient grandement améliorés ou même guéris, et l'auteur a observé la disparition d'une niche radiologique sous l'influence du traitement.

Simnitzky, Horowitz rapportent également des cas d'ulcères gastriques qu'ils estiment guéris par le traitement insuline — hydrates de C associés. Cade et Barral ont fait une large et complète étude de la question. Ils ont traité vingt-cinq malades dont certains étaient porteurs d'ulcères depuis quatre, cinq et même douze ans. Presque tous présentaient des signes radiologiques d'ulcères : niche de Haudeck, point douloureux fixe, spasme en regard, hyperpéristaltisme... Sur les vingt-cinq malades observés, cinq seulement n'ont pas été améliorés.

Presque tous les auteurs emploient des injections quotidiennes, commençant par 5 ou 10 unités et allant jusqu'à 20, 40 et même 50 unités. Ils associent en général l'ingestion d'hydrates de C. quelque temps avant l'injection.

Les observations favorables, et elles le sont à peu près toutes, montrent que les douleurs cessent vers la troisième ou quatrième injection, les aliments sont bien tolérés ; le poids remonte rapidement ; souvent les signes radiologiques s'amendent ou disparaissent. Fait curieux, Gurwitz et Permjakow, Simici et ses collaborateurs signalent une augmentation de l'acidité gastrique. Cade et Barral ont noté également chez tous leurs malades, au cours du traitement, une augmentation considérable du taux de l'acide chlorhydrique.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette action bénéfique de l'insuline.

Feissly pense que l'insuline active la cicatrisation des plaies et que son action sur les ulcères digestifs est analogue à celle qu'elle exerce sur les plaies des diabétiques.

Simnitzky estime que l'insuline ramène les sujets ordinairement hypervagotoniques au tonus normal et supprime l'hypermotricité et l'hyperacidité. Cette opinion est en contradiction avec celle de Garrelon et Santenoise qui ont montré que l'insuline augmente au contraire le tonus du parasymphatique.

Pour Lessiakoff, l'insuline agirait par glyco-régulation, en diminuant la glycémie qui est toujours élevée chez les ulcéreux. Cade et Barral n'ont constaté cependant chez tous leurs ulcéreux, ou qu'une glycémie normale ou même le plus souvent qu'une hypoglycémie.

Est-ce alors à une modification de l'équilibre acido-basique qu'il faut attribuer cette action ? Feissly invoque aussi ce mécanisme et Balint dans ses recherches constate que la diathèse ulcérate trouble l'équilibre acido-basique dans le sens de l'acidose. Salmon pense de même, mais Rindone rapporte que chez vingt-sept ulcéreux observés, il n'a trouvé de variations de la réserve alcaline que dans les limites physiologiques normales. Pour Stemb, Guntner, Fröhrich, Boothgy, Goyena et Weiss également, l'insuline ne modifierait guère la réserve alcaline et n'entraînerait aucune variation du p H..

Simici, Guirea et Dimitrici invoquent l'action excitante sur la motricité gastrique et l'accélération de l'évacuation.

Cade et Barral se demandent si le traitement insulinique n'agirait pas en rectifiant le métabolisme des glucides ; en effet, chez presque tous leurs ulcéreux, ils ont

trouvé une hypoglycémie et un mécanisme glycorégulateur troublé ; d'autre part, chez certains sujets, l'insuline ne s'est montrée active qu'en lui associant du sirop de sucre.

Goyena voit dans l'insulinothérapie une action empêchante sur l'hypoavitaminose, hypothèse, qui, pour Harris, explique la fréquence de l'ulcère aux U.S.A où l'alimentation est pauvre en vitamines.

Kessiakoff observant une différence d'action suivant l'insuline employée remarque que plus l'insuline est purifiée, moins elle est active ; c'est pourquoi Gley et Kisthinois ont émis l'hypothèse que dans l'insuline il y avait deux substances ; l'une hypo-glycémiante, l'autre vasculaire et trophique qu'ils ont isolée sous le nom d'angioxyl.

Les injections d'extrait post-hypophysaire

MM. Drouet et Simonin ayant injecté de l'extrait post-hypophysaire à un malade présentant à la fois une polyurie insipide et un ulcère du duodénum avec hyper-sécrétion acide importante de l'estomac, furent surpris de constater que ce qui était fait pour n'influer que sur la première affection agissait également et d'une façon très favorable sur la seconde. A la suite de cette remarque ils recherchèrent s'il y avait coïncidence fortuite ou relation causale.

Ils expérimentèrent sur quatre cas d'hyperchlorhydrie, quatre ulcères gastriques et un ulcère duodénal. Ayant dosé une première fois le suc gastrique après injection d'histamine, ils ont refait la même épreuve, cette fois

précédée par l'injection d'extrait d'hypophyse une dizaine de minutes auparavant.

Chez presque tous les sujets ainsi éprouvés, le taux de l'acidité gastrique s'est montré la seconde fois notablement inférieur à ce qu'il était la première.

D'autre part, ayant soumis leurs malades à une série de dix à vingt injections quotidiennes d'extrait post-hypophysaire Choay, MM. Drouet et Simonin virent non seulement baisser l'hyperchlorhydrie mais encore s'amender ou disparaître les phénomènes douloureux subjectifs et même les signes radiologiques.

Pour eux, la clé du problème réside dans l'action élective de l'hormone pituitaire sur les chlorures du sang.

« Nous avons en effet noté, disent-ils, chez quelques-uns de nos malades, une diminution des chlorures du sang et une augmentation de l'excrétion chlorurée urinaire après injection d'extrait post-hypophysaire, et nous avons constaté, en outre, en dosant séparément le chlore globulaire et le chlore plasmatique que la diminution portait surtout sur le chlore globulaire.

« C'est cette action d'élimination tissulaire du chlore ou des chlorures que nous considérons comme responsable de la diminution de l'acidité gastrique. »

Et ailleurs, ils concluent :

« Il est possible, comme nos observations le démontrent, d'obtenir la guérison, non seulement clinique mais radiologique, sans l'aide d'aucune autre médication, sauf certaines restrictions alimentaires, et ceci dans un délai relativement court. »

Pepsinothérapie

La pepsinothérapie a été instaurée en France par le professeur Loeper. On connaît les travaux que, depuis 1921, ce dernier a poursuivis sur la pepsine, hormone qui active la sécrétion gastrique lorsqu'elle est introduite par la bouche. En 1928, il eut l'idée de l'employer dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux pratiquant, comme le dit Debray, une véritable homo-opothérapie, tandis que les autres traitements organothérapiques n'étaient que des hétéro-opothérapies.

En 1930, Loeper, Debray, Michaux et M^{lle} Sainton publient vingt-deux observations d'ulcus traités par les injections hypodermiques de pepsine.

Glaessener, de son côté, à Vienne, avait dès 1927, indiqué les résultats obtenus dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux par les injections de pepsine.

Il n'y a pas de contre-indication au traitement des ulcères par la pepsine ; toutefois ceux d'évolution récente, sont plus favorablement influencés.

Le traitement consiste en plusieurs séries d'injections : la première en comprend quinze, au rythme de trois par semaine ; on commence par 1/4 de centimètre cube en piqûre intramusculaire, la dose est ensuite augmentée d'un 1/2 centimètre cube chaque fois, jusqu'à ce qu'on ait atteint le maximum de 2 centimètres cubes ; le produit employé est une pepsine neutralisée et stérilisée par l'adjonction de benzoate de soude suivant la méthode de Bousquet.

Pendant ce traitement, seul le régime de l'exclusion est préconisé : pas de crudités, ragoûts, salaisons, condi-

ments, vin et café, mais la viande est conseillée. Aucune médication adjuvante n'est prescrite.

Un mois environ après les première série d'injections, les malades sont soumis à une seconde série de piqûres, faites cette fois au rythme de deux par semaine et jusqu'à concurrence de douze. En général, quatre à cinq séries d'injections sont pratiquées au cours de la première année, deux à trois au cours de la seconde.

Les injections sont presque toujours bien tolérées, mais il arrive que les premières provoquent chez certains malades une légère réaction thermique avec sensation de fatigue générale. Ces symptômes ne doivent pas faire abandonner le traitement, bien au contraire.

Dans les cas favorables, la douleur cesse entre la quatrième et la septième injection ; les vomissements disparaissent, l'appétit renaît et le poids ne tarde pas à commencer sa course ascendante.

L'examen radiologique montre la disparition de l'hyperkinésie, l'amélioration du transit gastro-duodéal et la disparition dans certains cas de la rigidité de la paroi et de l'image diverticulaire.

Le chimisme, lorsqu'il a été pratiqué, a montré en général un abaissement du taux de la chlorhydrie. Glaessner, cependant, note que dans quelques cas d'ulcères avec hypochlorhydrie l'acidité s'éleva.

Fait curieux et intéressant à noter, le dosage des protéines a montré que le traitement élevait assez considérablement le taux de la protéinémie.

Vingt pour cent environ des malades porteurs d'ulcères gastriques ou duodénaux n'ont pas été influencés par la pepsinothérapie.

Comment peut-on expliquer l'action thérapeutique de la pepsine ? Celle-ci agit sur le vague, mais en l'excitant ; elle augmente les contractions musculaires et diminue la leucopédèse, conditions qui *a priori* ne semblent pas devoir aider à la cicatrisation.

Suscite-t-elle la production d'une antipepsine qui s'opposerait à l'action érodante de la pepsine ? Jusqu'à présent l'existence d'une antipepsine n'a jamais pu être démontrée.

Agit-elle par un procédé de désensibilisation spécifique ? En effet, d'après les auteurs, les ulcéreux se montrent particulièrement sensibles à la pepsine, et l'ulcère ne serait que la résultante de cette sensibilisation de la muqueuse à l'égard de la pepsine.

Les injections d'Angioxyl

Depuis longtemps déjà, certains auteurs avaient remarqué qu'en dehors de son action hypoglycémiante, l'insuline agissait sur la pression artérielle (Klemperer et Strisower, Weinberger et Holzman, Ugo Sammartino et Liotta, Maniscalco, Kagan, Gley et Kisthinos), sur l'angine de poitrine (Giroux et Kisthinos, Heteny et Budingen, Ambard, Schmidt et Humbert, etc.), sur les artérites oblitérantes (Vaquez et Yacoel, Ambard) ; nous venons de voir que d'autres l'avaient employée dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux (Balint, Cade et Barral, Kessiakoff). Ce sont ces travaux qui ont fait soupçonner la présence dans l'insuline de deux agents à action thérapeutique différente. Kessiakoff, d'ailleurs, avait montré que l'insuline anglaise Brand, très purifiée,

était moins active que l'insuline Hoechst, moins purifiée.

Gley et Kisthinios réussirent à isoler un nouvel extrait pancréatique, mais désinsuliné cette fois, et auquel ils donnèrent le nom d'angioxyl.

Les travaux du professeur Vaquez et de ses élèves montrèrent que précisément cet extrait était actif dans les affections vasculaires (artérites oblitérantes, angines de poitrine, ulcères variqueux; etc...).

Dimitracoff, le premier, essaya, en 1929, d'utiliser ce nouvel extrait pancréatique, pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux. En février 1930, il rapporte ses trois premières observations : deux des malades étaient porteurs d'ulcères de la petite courbure, le troisième d'ulcère du duodénum ; leurs antécédents pathologiques remontaient à deux, huit et quatre ans. Ils furent soumis tous les deux jours, puis tous les jours à des injections intra-musculaires d'angioxyl ; la cure était de trente injections, séparées par un intervalle de quelques jours entre chaque dizaine d'injections ; les malades étaient en même temps mis au lit et soumis à un régime non irritant : pendant les huit dix premiers jours ils ne prenaient que 300 grammes de lait toutes les trois heures, jusqu'à concurrence de 1 litre 1/2 à 2 litres par jour. Dans la seconde période, on ajoutait des potages maigres, du beurre frais, des œufs et des biscuits ; enfin, dans la troisième période, on autorisait le pain grillé, les compotes, les poissons maigres et le poulet. Un régime alimentaire très surveillé devait encore être observé durant les trois ou quatre mois qui suivaient la cure.

Les malades, d'abord alités complètement, pouvaient

ensuite se lever, mais ils devaient garder la position allongée, deux heures au moins après chaque prise alimentaire.

Les révulsifs externes, les compresses chaudes, ainsi que la solution alcaline de Bourget ou la solution bromurée ont été de bons adjuvants.

Le 30 juin de la même année, Dimitracoff publie des observations nouvelles, et il dit avoir traité déjà vingt malades en tout, par les injections d'angioxyl ; les mêmes règles diététiques ont été observées.

En mars 1931, reprenant son étude dans les *Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, le même auteur ajoute huit autres observations d'ulcères gastro-duodénaux.

Tous les résultats obtenus furent très intéressants ; l'amélioration s'observe en général dès la troisième ou quatrième injection : les douleurs, les sensations de brûlure s'atténuent, puis l'intolérance gastrique disparaît, l'alimentation redevient possible ; le retour de l'appétit et du sommeil entraîne bientôt une amélioration considérable de l'état général.

Auguste Bécart et Goehlinger ont rapporté à la Société de médecine de Paris plusieurs observations qui confirment les résultats obtenus par Dimitracoff. Voici la méthode suivant laquelle ils ont traité avec succès plusieurs cas d'ulcères gastriques :

Le matin, à jeûn, une cuillerée de kaolin colloïdal dans un demi-verre d'eau additionnée d'une ampoule de stock-vaccin.

Dans la matinée, pendant dix jours consécutifs, une injection de 2 centimètres cubes d'extrait pancréatique

désinsuliné. Après dix à quinze jours de repos, nouvelle série d'injections.

Après chacun des trois repas, deux pilules d'extrait biliaire cholestériné.

L'un de nos maîtres, le docteur A. Bernard, utilise depuis 1931, les injections d'extrait pancréatique désinsuliné, et il a traité par cette méthode de nombreux malades. Il a rendu compte à plusieurs reprises, dans *le Journal des Sciences Médicales* de Lille, notamment en mai 1931 et en décembre 1932, des résultats obtenus.

Les malades ont toujours été soumis au régime alimentaire habituel des ulcéreux, mais on ne leur a pas imposé la diète lactée et l'alitement prescrits par Dimitracoff ; certains même n'ont pas abandonné leurs occupations, et l'on peut dire pour tous que le traitement fut ambulatoire. Parfois, dans les fortes hyperchlorhydries, les saturants ont été associés.

Voici d'ailleurs quelques observations inédites de malades qui furent traités de cette façon :

OBSERVATION I. — Ulcère pylorique

Le 9 novembre 1931. M. B..., Lucien, 39 ans, menuisier, souffre depuis trois mois de douleur épigastrique, survenant deux ou trois heures après les repas, irradiée dans le dos, calmée par l'ingestion. Est parfois éveillé la nuit ; a eu des vomissements alimentaires. Selles régulières, appétit diminué, amaigrissement de 5 kilos.

A déjà eu une crise il y a un an.

Examen somatique : cœlialgie nette, clapotage à jeun.

Radioscopie : cœur et poumons normaux.

Estomac non ptosé, liquide à jeun, hyperkinésie intense,

continue au début, puis séparée par des phases d'atonie ; lutte de l'estomac contre l'obstacle pylorique.

Traitement : régime de l'ulcère + 18 injections d'angioxyl.

Dès la cinquième injection, disparition des douleurs, réapparition de l'appétit, amélioration de l'état général.

OBSERVATION II. — Ulcère pylorique

Le 24 novembre 1931. M. S..., 47 ans, charpentier, souffre depuis deux ans de douleur épigastrique, survenant deux heures après les repas, avec irradiation dans le dos, calmée par l'ingestion, même la nuit. Constipation. Bon appétit. A eu des nausées avec vomissements aqueux. Maigri de 12 kilos.

A un fils atteint de mal de Pott.

Examen somatique : Coelialgie nette. Pas de liquide de stase. Insuffisance mitrale.

Radioscopie : cœur et poumons normaux. Estomac non ptosé ; hyperkinésie intermittente, pas de déformation, évacuation totale en une heure et demie.

Graphie, le 24 août 1931 : Bulbe duodénal allongé en fer de lance.

Traitement : régime des ulcères + ampoules d'angioxyl.

Le 29 avril 1932. Va très bien ; a grossi de 5 kilos.

Radioscopie : même image ; il n'y a plus d'hyperkinésie

OBSERVATION III. — Ulcus de la petite courbure

Le 28 mai 1932. M. C..., Henri, 51 ans, marchand de place ; souffre depuis cinq mois de douleur épigastrique et rétrosternale, irradiée dans le dos et les bras, calmée par l'ingestion. Vomissements aqueux et alimentaires (trois à quatre heures après ingestion). Constipation, amaigrissement de 4 kilos. A eu en trois jours deux crises de douleur épigastrique violente avec irradiation dans les bases pulmonaires et le dos. Vomissements aqueux.

Avant la guerre, a eu une période douloureuse de quinze à vingt jours, mais moins forte. Rien pendant la guerre. Après l'armistice, nouvelles périodes douloureuses de quinze à vingt jours, séparées par des périodes indolores d'un à deux ans.

Examen somatique : aérogastrie.

Radioscopie : Cœur et poumons normaux. Estomac un peu ptosé, hyperkinésie intermittente, niche de la petite courbure, très douloureuse, aérogastrie et aérocolie importantes, évacuation totale en deux heures trente, persistance de la niche de Haudeck.

Traitement : régime des ulcères + angioxyl.

Le 17 juin 1932. Plus de douleurs à partir de la huitième piqûre. A été constipé au début du traitement, puis selles régulières, a reçu dix piqûres, coelialgie faible.

Le 8 juillet 1932. A reçu vingt injections d'angioxyl, va bien, a grossi de 2 kilos.

Le 26 août 1932. Graphie, la niche a disparu, évacuation totale en une heure.

Le 28 octobre 1932. Va toujours très bien.

OBSERVATION IV. — Ulcus de la petite courbure

Le 12 janvier 1932. M^{me} B..., Marie, 59 ans, sans profession, a eu au cours de la guerre une crise douloureuse épigastrique, avec vomissements incoercibles, ayant duré deux mois et demi, avait maigri beaucoup.

Nouvelle crise en 1927. Puis accalmie.

Reprise il y a deux mois. Douleur vive, précoce. Vomissements aqueux et alimentaires.

Examen somatique : coelialgie très prononcée.

Radioscopie : cœur et poumons normaux. Estomac présente un diverticule sur la petite courbure et un rétrécissement médio-gastrique. Hyperkinésie. Evacuation totale en une heure.

Traitement : régime des ulcères + angioxyl.

Le 8 février 1932. A reçu seize injections d'angioxyl ; dès la neuvième piqûre, cessation absolue des douleurs, mange bien, plus de nausées, ni de vomissements.

Le 16 février 1932, plus de douleur, mais constipation opiniâtre.

Graphie : disparition de la niche de Haudeck, mais mauvais remplissage à sa place (néo ?).

Le 2 avril, plus de douleurs, mange bien, a grossi.

Graphie : aucune image anormale. Evacuation en deux heures quarante cinq.

OBSERVATION V. — Ulcus duodénal

Le 23 février 1931. M^{lle} V..., Marguerite, 25 ans, couturière, souffre depuis un an de douleur épigastrique, survenant deux à trois heures après les repas, avec irradiation dans le dos. Gonflement épigastrique. Renvois fréquents, bon appétit, selles régulières, pas d'amaigrissement. Douleur, même couchée.

Examen somatique : cœlialgie vive.

Radioscopie : cœur et poumons normaux. Estomac ptosé. Hyperkynésie. Bulbe et pylore très douloureux, bulbe en zig-zag, évacuation totale en une heure trente.

Traitement : régime + angioxyl.

Le 27 mars 1931. A eu dix-huit piqûres d'angioxyl, souffre beaucoup moins, selles régulières, douleur tous les deux ou trois jours, moins intense et moins longue, cœlialgie plus faible.

Le 2 mai 1931. Douleur épigastrique irradiée dans le dos, sans nausées ni vomissements, par crises de trente à soixante minutes ; pendant les cinq jours qui précèdent les règles, cœlialgie vive.

Le 13 juin 1931. Plus de douleurs depuis trois semaines. A reçu quarante-huit piqûres d'angioxyl.

Le 25 juillet 1931. Depuis le 14 juillet, reprise des douleurs épigastriques, une ou deux heures après les repas, calmées par l'ingestion, cœlialgie vive.

Le 28 août 1931. Souffre beaucoup moins, bon appétit. Cœlialgie nette.

Le 16 novembre 1931. A reçu soixante-dix angioxyl, encore cœlialgie nette.

OBSERVATION VI. — Ulcus jéjunal probable

Le 6 novembre 1931. M. B..., Maurice, 35 ans, chauffeur de taxi, a subi, en 1929, une gastro-entérostomie pour ulcère du pylore, puis en mars 1931 une exclusion pylorique.

Il y a trois mois, a eu une hématomatose abondante.

Souffre de douleur épigastrique, survenant dix à trente minutes après la fin des repas. Aurait souvent de la diarrhée, et parfois des selles noires. Douleur la nuit. A eu paludisme et dysenterie à Salonique.

Examen somatique : coelalgie faible, douleur à gauche de l'ombilic.

Radiographie : évacuation totale en deux heures, par la bouche de gastro-entéroanastomose. Rien autre de particulier.

Traitement : régime + angioxyl.

Le 11 décembre 1931. A reçu dix-huit injections d'angioxyl. A été très soulagé à la cinquième piqûre. Ne souffre presque plus. Selles formées. Dort bien. Mange bien.

Le 29 janvier 1932. A reçu dix-huit nouvelles injections. Plus de douleur, mais seulement un peu de gêne épigastrique et salivation abondante (réflexe gastro-salivaire). Selles formées, bon appétit, a grossi de plus de 2 kilos.

Il n'est pas besoin de citer d'autres observations de malades traités par les injections d'angioxyl ; les précédentes qui comprennent quatre ulcères gastriques, un ulcère duodénal et un ulcère jéjunal ont été choisies spécialement parce qu'elles reflètent l'allure générale de la majorité des cas d'ulcères traités par les injections d'angioxyl.

Le traitement consiste en injections quotidiennes intramusculaires d'une ampoule de 2 centimètres cubes d'angioxyl ; les séries sont de douze injections séparées par un intervalle de quinze à vingt jours ; les malades reçoivent en général deux séries, rarement trois ou plus.

Les incidents sont rares et anodins : on constate parfois l'apparition de placards urticariens douloureux au point de l'injection et même de l'œdème facial ; ces phénomènes analogues aux accidents sériques sont faciles à éviter par ingestion de peptone et de chlorure de calcium. Quelquefois les premières piqûres sont suivies d'une vive douleur au creux épigastrique, à tel point que les malades veulent cesser le traitement, mais à la seconde ou à la troisième injection toute douleur, même spontanée, disparaît.

Le recul du temps manque encore pour juger de la valeur absolue du traitement, puisque les premières observations ne remontent guère à plus de trois ans ; on sait, d'autre part, que certains ulcéreux ont des périodes d'accalmie de cinq, six ans et même davantage, avant que survienne une nouvelle poussée ulcéreuse.

Pour juger de la valeur d'une méthode de traitement des ulcères gastro-duodénaux, il faut toujours tenir compte de deux facteurs différents : les résultats obtenus sur la poussée aiguë, d'abord, et l'action du médicament sur la répétition des accès, ensuite.

Disons tout de suite que certains malades traités ont déjà récidivé, et certains, moins de six mois après le début du traitement.

Mais sur la poussée évolutive, l'action de l'angioxyl est plus facile à observer, et l'on est obligé d'apprécier la constance et la rapidité de ses effets. Voici comment la juge le docteur A. Bernard, dans le numéro du 4 décembre 1932, du *Journal des Sciences Médicales* de Lille :

« Sur dix-sept cas, treize malades (76 %) ont été améliorés de la quatrième à la huitième injection. Quand nous

disons améliorés, nous disons cessation de la douleur même minime, après les repas, retour de l'appétit et reprise du poids.

« C'est la rapidité de la disparition de la douleur et, comme corollaire, des autres phénomènes, qui nous a frappé : en quatre à huit jours, le malade ne sent plus son estomac, n'est plus obligé de prendre de poudre saturante et peut dormir les nuits complètes.

« Quatre malades (24 %) n'ont ressenti qu'une amélioration lente peu accusée donc, ou nulle.

« Ces quatre insuccès comprennent trois ulcères duodénaux et un ulcère pylorique. »

On a vu que, parmi les observations que nous avons citées, le cas d'ulcère duodénal avait été relativement peu amélioré.

Tandis que Dimitracoff cite de nombreux cas d'ulcères duodénaux, guéris par l'extrait pancréatique désinsuliné, nous avons remarqué, pour notre part, que ces derniers étaient beaucoup plus rarement influencés que les ulcères gastriques.

Les ulcères d'évolution récente sont également plus sensibles au traitement que les ulcères anciens.

Quant à l'explication des effets thérapeutiques obtenus, elle ne peut être donnée actuellement avec certitude.

« L'action sur la douleur gastrique, dit Dimitracoff, doit être probablement régie par le même mécanisme qui agit dans les différentes névralgies : angines de poitrine, névralgie sciatique, douleur dans les artérites. L'effet analgésique survient de la troisième à la quinzième injection. Cette action antinévralgique fait dire

au professeur Vaquez que ce nouvel extrait pancréatique est actuellement le meilleur médicament de l'angine de poitrine. Nous dirons qu'il faut répéter la même phrase pour les ulcères gastro-duodénaux. »

Cette explication est assez vague et ne nous montre pas par quel mécanisme agit l'extrait pancréatique désinsuliné. Dimitracoff émet encore l'hypothèse que l'angioxyl provoque le réflexe duodénal de Boldyreff et régularise la sécrétion du pancréas et du duodénum, laquelle influence favorablement les fonctions troublées du tractus gastro-duodénal ; ceci revient à dire que le reflux alcalin provoqué protège la zone alcaline gastro-duodénale de la nocivité de la sécrétion acide ; or nous verrons tout à l'heure que les expériences de Weiss et Aron permettent de rejeter cette hypothèse pathogénique.

Il est indéniable, à voir les effets de l'extrait pancréatique désinsuliné sur les ulcérations externes, ulcères variqueux, ulcérations dans les artérites périphériques, etc..., qu'il y a là une action trophique évidente. Elle ne peut se faire que par l'intermédiaire des filets nerveux vaso-moteurs et trophiques, qui provoquent une vasodilatation et régularisent la nutrition tissulaire. Kervarec et Enachesco ont montré, comme l'avaient fait Garrelon et Santenoise pour l'insuline, que l'extrait pancréatique désinsuliné a une action excitatrice sur le vague ; il stimule la nutrition des tissus et provoque un ralentissement du pouls ; il fait baisser la tension artérielle et inhibe le sympathique. Son action vasculo-trophique a été démontrée par le professeur Vaquez, Giroux et Kisthinios. Ayant traité par l'angioxyl de nombreux

cas d'angine de poitrine, ils ont constaté, par de nombreux examens radioscopiques une action trophique sur les parois artérielles.

Dans le traitement des ulcères variqueux par des injections d'angioxyl à haute dose, les mêmes auteurs ont obtenu des résultats très intéressants. Ils concluent que l'angioxyl a une action trophique d'ordre général retentissant sur la nutrition des tissus périphériques.

« Cela n'explique pas encore tout, et l'on peut se demander comment s'exerce cette action trophique. Est-ce en exaltant la vitalité des tissus ? Est-ce en agissant sur les vaisseaux qui les nourrissent ? A cet égard il serait prématuré de conclure, mais il ne me paraît pas illogique d'admettre que c'est la seconde explication qui paraît la plus vraisemblable. On comprendrait ainsi que le médicament puisse agir dans des cas en apparence aussi dissemblables : artérite oblitérante, coronarite, ulcère variqueux, etc...

« A ce faisceau de faits, s'en ajouterait dès lors un autre concernant les ulcères gastro-duodénaux dont la guérison, comme celle des ulcères variqueux, serait due à des modifications provoquées sous l'influence du médicament dans le territoire des vaisseaux nourriciers de la région malade. Or, l'on a signalé depuis longtemps et l'on sait quelle est l'importance des altérations vasculaires au pourtour des ulcères variqueux comme au pourtour des ulcères gastro-intestinaux. » (Vaquez.)

En résumé, on peut dire que l'extrait pancréatique désinsuliné agit électivement sur les phénomènes subjectifs douloureux de l'ulcus gastro-duodéal : disparition rapide de toute douleur, des vomissements, de l'intolé-

rance gastrique, suivie d'une reprise de poids et de l'amélioration de l'état général ; les signes radiologiques s'amendent ou disparaissent ; le taux de l'acidité gastrique ne change guère et même augmente parfois. La guérison n'est pas définitive : les récidives, sans être fréquentes, sont possibles ; la médication n'a pas usé ses vertus curatives et elle peut être réemployée avec succès lors d'une rechute.

L'action de l'angioxyl semble due à des phénomènes vasculo-trophiques qui accélèrent la guérison de la plaie ulcéreuse ; ces phénomènes ne sont pas spécifiques des ulcères gastro-duodénaux, mais se produisent également en faveur des ulcères variqueux, des plaies par artérite oblitérante, coronarite, et en général de toutes celles qui sont dues ou entretenues par un défaut de trophicité ou de vascularisation.

Les injections d'acides aminés

Cela ne paraîtra peut-être pas très exact, que nous fassions entrer au nombre des méthodes d'organothérapie les injections d'acides aminés. Mais ces derniers ne sont-ils pas un des facteurs indispensables de l'architecture cellulaire, et les expériences récentes de Weiss et Aron ne tendent-elles pas à prouver que la carence en acides aminés par inaptitude de l'organisme à dégrader les protéines, entraîne la formation d'ulcères gastro-duodénaux ?

Est-ce alors trop osé de dire que par l'aminothérapie on réalise une organothérapie cellulaire ?

Depuis les expériences de Mann, Kawamura et Wil-

liamson qui montrèrent que l'on pouvait obtenir dans 100 % des cas des ulcères expérimentaux par dérivation duodéno-pancréatico-biliaire dans l'iléon, de très nombreux auteurs ont réalisé des expériences analogues : une infinie variété de techniques furent préconisées, mais toutes tendaient à démontrer que l'ulcère se produisait par suite du manque d'enduit protecteur sur la muqueuse gastro-duodénale ; on dérivait séparément le suc pancréatique, la bile, le suc duodénal ; ces expériences furent beaucoup moins démonstratives ; Aron, dans sa thèse très savante, les rapporte longuement.

Poursuivant, avec A.-G. Weiss, ses recherches sur la pathogénie des ulcères expérimentaux chez le chien, il fut amené à penser que le reflux duodénal de Boldyreff ne jouait aucun rôle dans le genèse de l'ulcus ; en effet ce phénomène est loin d'être constant, et de plus il observa des lésions pré-ulcéreuses et ulcéreuses sur le jéjunum, après gastrectomie totale chez le chien.

Dès lors, il orienta ses travaux dans le sens de la recherche du trouble nutritif produit par la dérivation, en particulier de l'insuffisance protéolytique.

Injectant des acides aminés (histidine et tryptophane) à des chiens sur lesquels il pratiquait la dérivation des sucs duodénaux, il eut la surprise de les voir demeurer en parfait état de santé, alors que les chiens non injectés mouraient rapidement.

Employant alors les acides aminés dans le traitement des ulcères humains, il obtint de brillants résultats.

Essayant séparément le tryptophane et l'histidine, il constata que la seconde seule était efficace.

De nombreux malades ont été traités et Aron, dans sa thèse, rapporte dix-sept observations.

Le traitement consiste en injections quotidiennes d'une ampoule de 5 centimètres cubes d'histidine, pendant vingt et un jours ; aucune médication adjuvante n'est prescrite, aucun régime spécial n'est ordonné.

La douleur cède rapidement entre la deuxième et la huitième piqûre, les vomissements, les nausées, les renvois disparaissent, l'intolérance gastrique fait place à une tolérance remarquable, et des malades qui depuis des années ne pouvaient plus supporter la viande, en prennent avec appétit et ne ressentent aucune gêne.

L'état général s'améliore grandement, et il n'est pas rare de voir le poids augmenter de 2 à 7 kilos pendant le mois de traitement.

Les hémorragies intestinales provoquées par les ulcérations s'arrêtent pour ne plus revenir.

L'effet sur l'acidité gastrique est moins net : il semble cependant qu'il y ait en général une légère diminution du taux de cette acidité.

Les signes radiologiques s'amendent : les niches, sauf lorsqu'il s'agit d'ulcères calleux disparaissent ; les retards d'évacuation, les spasmes, l'hyperkinésie, l'hypersecretion s'améliorent.

Aucun échec n'est venu assombrir la belle statistique des auteurs ; cependant ils notent que l'action de l'histidine est plus rapide dans les ulcères jeunes que dans les ulcères anciens, et son efficacité plus grande dans les lésions gastriques que dans les lésions duodénales.

Lenormand utilise lui aussi depuis octobre 1932 les acides aminés dans le traitement des ulcus ; il injecte

dans le derme 2 à 3/10^e de centimètre cube d'une solution de tryptophane à 20 % et d'histidine à 40 %. L'action, dit-il, est transitoire et les signes cliniques et radiologiques de l'ulcus réapparaissent.

Le tubage gastrique, après une injection d'acides aminés, ramène un liquide d'hypersécrétion muqueuse et il pense que c'est à cette augmentation de la sécrétion du mucus qu'est due l'action des acides aminés.

Le professeur Loeper et Debray expérimentèrent également les injections d'acides aminés chez les ulcéreux ; ils trouvent que les effets obtenus sont moins nets et moins démonstratifs qu'avec la pepsine.

Nous-mêmes, avons essayé avec le docteur A. Bernard, les injections d'acides aminés, sous forme de Laristine Roche. Plusieurs malades ainsi traités virent la douleur disparaître vers la troisième ou quatrième injection ; plus de vomissements, reprise du poids, disparition des signes radiologiques. Ces observations sont trop récentes pour que l'on puisse en tenir compte et présumer que la diathèse ulcérate a définitivement clos son cycle.

CHAPITRE III

DISCUSSION ET CRITIQUE DES DIVERSES MÉTHODES D'ORGANOTHÉRAPIE

L'organothérapie n'est-elle pas une aminothérapie ?

L'on reste un peu surpris, après l'étude des diverses méthodes d'organothérapie, si différentes de par les produits employés, si dissemblables de par les explications fournies sur leur moyen d'action, de constater que toutes ont donné, dans les mains de leurs auteurs, d'excellents résultats. Les statistiques ne sont que de 60, 80, 100 % de guérisons. On pourrait croire que le praticien possède à sa disposition vingt moyens éprouvés pour combattre l'ulcère, et malgré cela, comme le constate Gutman, « des statistiques chirurgicales de plus en plus fournies, nous montrent, dans tous les pays aussi, qu'un nombre considérable d'ulcéreux est voué à l'opération ». Comment ne pas douter, après cela, de l'efficacité des méthodes nouvelles ?

Et qui croire ? de ceux qui vantent leurs nouvelles thérapeutiques, en donnant pour chacune d'elles des explications aussi disparates.

Certains voient une action sur le vague, d'autres sur le sympathique ; certains pensent à une action modé-

ratrice et régulatrice, d'autres à une action excitante ; certains mettent en cause le reflux duodénal, d'autres le rejettent ; certains proposent le rétablissement normal de l'équilibre acide-base, d'autres nient toute action sur cet équilibre ; certains préconisent la régulation d'un métabolisme troublé, d'autres n'ont jamais observé de troubles de ce métabolisme ; les uns soutiennent un phénomène de désensibilisation, les autres un phénomène de trophicité.

Nous pourrions citer longtemps encore toutes les théories qui ont été émises pour expliquer l'action de tel produit ou justifier l'emploi de telle méthode.

Et pourtant, lorsque l'on considère les observations fournies à l'appui de toutes ces thérapeutiques, on est étonné de constater que toutes agissent, et d'une façon presque identique.

Dès les premières injections, les douleurs disparaissent, l'appétit renaît, le poids remonte, les signes radiologiques s'amendent, mais, fait curieux et qui étonne un grand nombre d'auteurs, presque toujours le taux de l'acidité ou ne change pas ou même augmente.

Gutman reste sceptique devant tous ces signes de guérison et, pour lui, ils ne forment qu'un élément normal du cycle évolutif de l'ulcère. Et il propose une définition nouvelle de l'ulcus, formule qui réunit actuellement la plupart des gastro-entérologues et satisfait aux constatations cliniques : « trouble encore inconnu du trophisme ou du métabolisme, se traduisant par une ulcération gastrique qui évolue par poussées, guérit souvent spontanément à la suite de cette poussée, et qui par ses répétitions tend à devenir permanente ».

Il est certain qu'un grand nombre d'ulcéreux guérissent spontanément sans médication aucune, ni régime spécial ; il est arrivé également que les signes radiologiques s'atténuent ou disparaissent à la fin d'une poussée ulcéreuse, quelque soit le traitement employé, et même si aucun traitement ne l'a été ; il est indéniable encore que les périodes d'accalmie peuvent être, sans l'intervention d'aucune thérapeutique, de cinq, dix et douze ans, et l'on ne peut cacher que des malades qui furent traités par l'organothérapie récidivent moins de six mois parfois après le début de la cure.

Mais on est obligé également d'admettre que les méthodes d'organothérapie agissent électivement sur la douleur, et ce ne peut être une simple coïncidence que des centaines de malades soignés par ces méthodes aient vu, à quelque période de la poussée ulcéreuse, qu'ait commencé la cure, toute douleur disparaître, entre la troisième et la huitième injection.

Il est certain de même que l'état général s'améliore plus rapidement chez les malades qui bénéficient de l'organothérapie : reprise du poids, renaissance de l'appétit, euphorie, tels sont les phénomènes habituellement constatés.

Et ne peut-on pas se demander si cette action uniforme quel qu'ait été l'extrait employé, n'est pas due à un principe commun ?

Or, Weiss et Aron ont établi expérimentalement que les ulcères digestifs chez les chiens soumis à une dérivation duodénale étaient dus à une carence en acides aminés. Les résultats qu'ils ont obtenus chez des malades

ulcéreux, par les injections d'un mélange tryptophane-histidine ou d'histidine seule sont en tous points comparables à ceux que donnent les extraits d'organes et le sang.

Nous mêmes avons obtenu avec l'extrait pancréatique désinsuliné et avec l'histidine des résultats identiques.

D'autre part, tous les produits employés : insuline, angioxyl, parathyroïde, post-hypophyse, sang des transfusions, pepsine, renferment les uns et les autres des acides aminés à titre plus ou moins dégradé et en proportion variable, suivant le procédé de fabrication.

N'est-on pas alors en droit de supposer, comme le faisait déjà le docteur A. Bernard, dans le numéro du 3 décembre 1933, du *Journal des Sciences Médicales*, que les extraits d'organes agissent par les acides aminés qu'ils contiennent ?

Mais, dans ce cas, il faudrait que les injections faites soient suffisamment importantes, car on ne voit pas bien comment les acides aminés contenus dans 1/4, 1/2, 1 centimètre cube de solution de pepsine, par exemple, ou les 2 ou 3/10^e de cmc. d'une solution d'acides aminés à 40 % pourraient remédier à une carence assez poussée pour engendrer la diathèse ulcéralive.

Cette hypothèse, si elle venait à être prouvée unifierait la thérapeutique nouvelle des ulcus gastro-duodénaux et permettrait d'avancer plus sûrement dans la recherche de leur pathogénie.

Il est un autre point encore qui semble curieux à un certain nombre d'auteurs, et pour lequel nous proposons une explication : c'est la discordance entre l'amélioration

de l'état général et le taux de l'acidité gastrique ; tandis que les douleurs disparaissent, que le poids remonte, le taux de l'acidité ne varie pas, et parfois même augmente.

Est-ce donc là un fait tellement paradoxal ? On sait, en effet, que si l'hyperchlorhydrie accompagne souvent l'ulcère gastro-duodénal, on ne peut dire que tous deux fassent partie du même syndrome et que l'on ne puisse rencontrer l'un sans l'autre ; on connaît en effet des ulcérations avec chimisme normal et même avec hypochlorhydrie ou achlorhydrie.

Quoi d'étonnant alors à ce que l'ulcus et l'hyperchlorhydrie évoluent séparément ; l'ulcus peut être amélioré ou même guéri sans que l'hyperchlorhydrie soit aucunement influencée.

Et chez un ulcéreux dont l'état général était grandement atteint, chez lequel par conséquent la fonction gastrique était affaiblie comme l'organisme tout entier, est-il anormal de voir l'amélioration de l'état général correspondre avec le relèvement de la fonction gastrique et l'élévation du taux de l'acidité ?

Ce sont des cas de ce genre que le docteur H. Bon range dans son ouvrage *L'emploi clinique du chimisme gastrique après repas d'Ewald*, sous la dénomination d'« Hyperchlorhydrie relative ».

Ce groupe, dit-il, qui simule faussement une chlorhydrie normale ou une hypochlorhydrie, « est caractérisé par un acide chlorhydrique libre (H) normal ou augmenté, alors que le chlore total (T) est diminué ».

Et plus loin, il ajoute :

« Le cas le plus fréquent sera celui d'un état général

défectueux, par exemple des prétuberculoses, des amaigrissements importants, des anémies notables dues à de l'urémie, à des néos utérins. Dans de telles affections, on verra souvent le relèvement de l'état général mettre en évidence une vraie hyperpepsie chlorhydrique, dont seule la déchéance organique avait amoindri les éléments. »

Cette hyperpepsie devra être soignée, même après la guérison de l'ulcère, et c'est pourquoi nous croyons que, quelle que soit la thérapeutique employée, il ne faut jamais négliger le traitement classique : régime, pansements et antispasmodiques, qui, même si l'on ne tient pas compte de son action sur les ulcères, agira favorablement sur l'hyperpepsie chlorhydrique, généralement concomittante.

CONCLUSIONS

Nous avons résumé dans ce travail l'ensemble des recherches sur les moyens de traitement des ulcus gastro-duodénaux par les extraits d'organes.

Après avoir passé en revue les différentes théories pathogéniques, émises pour expliquer la genèse de l'ulcus, nous avons étudié une à une les méthodes qui utilisent comme agent thérapeutique les injections d'extraits d'organes ou d'acides aminés.

Nous avons vu que les résultats obtenus par ces diverses méthodes étaient très voisins, sinon identiques : action rapide sur les phénomènes subjectifs : douleur, vomissements, nausées, intolérance gastrique ; l'état général s'améliorait, et souvent les signes radiologiques disparaissaient.

Nous nous sommes demandé si cette action n'était pas due à un principe commun, et nous avons constaté que chaque extrait d'organe employé contenait des acides aminés en proportions variables ; or, les acides aminés donnent les mêmes résultats que les extraits d'organes et Weiss et Aron ont prouvé qu'expérimentalement les ulcères étaient provoqués par une carence en acides aminés. Toutefois, si l'on admet cette pathogénie par carence, il faudra que le traitement consiste en injections suffisamment abondantes pour être aptes à y remédier.

Nous avons montré qu'il fallait établir une discrimination entre l'hyperchlorhydrie chez les ulcéreux, et l'ulcère lui-même ; lorsque ce dernier guérit, la première continue à évoluer ; c'est pourquoi nous pensons que même si l'on fait abstraction de l'action du traitement classique : pansements, saturants, antispasmodiques, sur l'ulcus lui-même, on ne doit jamais le négliger à cause de son action sur l'hyperchlorhydrie presque toujours concomittante.

Et en terminant, nous ne saurions mieux faire que de reprendre les paroles de Devoto (de Milan), au dernier congrès français de thérapeutique :

« Puisque le nombre de malades d'ulcères gastro-duodénaux, dit-il, augmente en même temps que s'accroissent encore les méthodes de traitements curatifs auxquelles de nombreuses routes ne manquent pas, il existe une suite logique dans un congrès comme celui-ci ou dans une commission qui en émanerait, pour que soit établi un programme de statistiques dans les divers pays (les phénomènes et les facteurs variant singulièrement de pays à pays). De ces statistiques ressortiraient l'ordre des différents traitements médicaux, la fixation d'un indice d'arrêt du mal d'après lequel on puisse considérer que la guérison est obtenue... »

Vu

Nancy, le 5 novembre 1934,

Le Président de thèse,

M. PERRIN.

Vu et approuvé,

Nancy, le 6 novembre 1934,

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

M. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 7 novembre 1934.

Le Recteur de l'Académie,

M. BRUNTZ

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

- ALKAN : *Facteurs endocrins dans le genèse et le traitement de l'ulcère de l'estomac* (Arch. F. Vervanungs, Krankheiten, t. XXXVIII, 1926, p. 55-78).
- E. ARON : *Recherche sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution.* (Thèse, Strasbourg, 1933.)
- BECART et GOELINGER : *Un nouveau traitement de l'ulcère gastro-duodénal.* (*Journal de Médecine de Paris*, 24 juillet 1930.)
- A. BERNARD : *Sur quelques traitements nouveaux de l'ulcus gastro-duodénal.* (*Journal des Sciences Médicales*, 24-31 mai 1931.)
- A. BERNARD : *Le traitement de l'ulcus gastro-duodénal par l'extrait pancréatique désinsuliné.* (*Journal des Sciences médicales*, 4 décembre 1932.)
- A. BERNARD : *L'endocrinothérapie de l'ulcère gastro-duodénal peut-elle être ramenée à une aminothérapie ?* (*Journal des Sciences médicales*, 3 décembre 1933.)
- H. BON : *L'emploi clinique du chimisme gastrique après repas* d'Ewald (Maloine, édit., 1932).
- CADE et BARRAL : *Traitement de l'ulcère de l'estomac par les injections d'insuline* (Académie de Médecine, 18 février 1930).
- CADE et BARRAL : *Les traitement endocriniens et plus spécialement le traitement insulinié des ulcères gastro-duodénaux.* (*Archives des malad. de l'app. digestif et de la nutrition*, avril 1931.)
- DEBRAY : *Les injections d'extraits d'organes dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux.* (Rapports du 1^{er} Congrès franç. de Thérap., Paris, 1933.)
- DEVOTO : *Le traitement parentéral de l'ulcère gastro-duodénal. De quelques méthodes de traitement chimique.* (1^{er} Congr. franç. Thérap., Paris, 1933.)
- DIMITRACOFF : *Traitement des ulcères gastro-duodénaux par un nouvel extrait pancréatique.* (*La Vie Médicale*, 10 février 1930.)
- DIMITRACOFF : *Extrait pancréatique désinsuliné et ulcères gastro-duodénaux chroniques.* (*Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, mars 1931.)
- DROUET et SIMONIN : *Le traitement des ulcères gastro-duodénaux par l'extrait post-hypophysaire.* (Acad. Méd., janvier 1932.)
- FEISSLY : *Ulcère gastrique à répétition, traité par l'insuline.* (Soc. de Gastro-Entérologie de Paris, 8 février 1926.)
- GIBOUX et KISTHINIOS : *Sur le traitement des ulcères gastro-duodénaux par certains extraits du pancréas.* (*Bulletin Médical*, mars 1930.)
- GLEY et KISTHINIOS : *Recherches sur la substance hypotensive du pancréas.* (*Press. Méd.*, 2 octobre 1929.)

- GLAESSNER : *Le traitement de l'ulcus par les injections de pepsine.* (Presse Méd., 13 janvier 1932.)
- GOYENA : *Guérison par l'insuline d'un ulcère de la petite courbure de l'estomac.* (Semana Medica, t. XXXIV, nov. 1927.)
- GUTMAN : *Les critères de guérison des ulcères gastriques et duodénaux.* (Presse Médicale, 21 octobre 1931.)
- HOBOWITZ : *Traitement de l'ulcère gastrique par l'insuline.* (Monde Médical, juin 1926.)
- G. HUGONOT : *L'extrait parathyroïdien dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux.* (La Science Médicale pratique, 15 juin 1932.)
- KATZENSTEIN : *Pathogénie et traitement de l'ulcère peptique de l'estomac.* (Deutsche Mediz, Wochenschrift, 25 septembre 1925.)
- J. LENORMAND : *Traitement des douleurs gastriques et duodénales par les acides aminés.* (Paris-Médical, 10 juin 1933.)
- LERICHE : *Considérations générales sur le traitement des ulcères duodéno-gastriques.* (Gazette des Hôpitaux, 20 juillet 1929.)
- M. et E. LEVY : *Le traitement médico-chirurgical des ulcères gastro-duodénaux.* (La Clinique, juillet 1932.)
- LOEPER, DEBRAY, MICHAUX et Mlle SAINTON : *Le traitement de l'ulcus par les injections de pepsine.* (Presse Médicale, 29 octobre 1930.)
- LOEPER et MERKLEN : *L'action thérapeutique des extraits désalbuminés de muqueuse gastrique.* (Progrès Médical, 8 décembre 1932.)
- MOUTIER et CAMUS : *Recherches sur le traitement de l'ulcère de l'estomac par l'hormone parathyroïdienne.* (Arch. Malad. app. digest. et nutrition, 1929.)
- F. MOUTIER : *La vaccination parentérale dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal.* (1^{er} congr. franç. Thérap., Paris 1933.)
- PALIER : *L'étiologie endocrinienne de l'ulcère de l'estomac et son traitement par l'hormone parathyroïdienne.* (Bulletin Médical, 1926.)
- PALMER : *Valeur de la neutralisation de l'acide dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux.* (Arch. of. intern. Méd., août 1930.)
- PLEHN : *Traitement des ulcères gastro-duodénaux par les transfusions sanguines abondantes.* (Deutsche, Mediz, Wochen, 2 juillet 1926)
- UDAONDO : *Questions cliniques d'actualité* (2^e série, Masson, 1930).
- VAQUEZ, GLEY et KISTHINIOS : *Sur l'atténuation de la toxicité de l'adrénaline par la substance hypotensive du pancréas* (Comptes rendus, Soc. Biol., 20 mars 1929).
- VAQUEZ, GIROUX et KISTINIOS : *De l'action de certains extraits pancréatiques dans le traitement de l'angine de poitrine.* (Presse Médicale, 2 octobre 1929).
- G. WEISS : *La carence en acides aminés non synthétisables dans la pathogénie de l'ulcère expérimental. Application au traitement de l'ulcère humain.* (Société Belge de gast.-entéro, juin 1933.)
- WEISS et ARON : *Traitement des ulcères gastro-duodénaux chez l'homme par les injections d'acides aminés.* (C. R. Société de Biologie, 1933.)

